

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1927

THESE ^{N°} 372

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

François MONMIGNAUT

né le 24 janvier 1896 à Orléans (Loiret)

IMMUNISATION ANTIDIPHTÉRIQUE

PAR

VOIE NASALE

Président : M. NOBÈCOURT, Professeur

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

MARCEL VIGNÉ

13, Rue de l'Ecole-de-Médecine, 13

PARIS

1927

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1927

THESE 372 N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

par

François MONMIGNAUT

né le 24 janvier 1896 à Orléans (Loiret)

IMMUNISATION ANTIDIPHTÉRIQUE

PAR

VOIE NASALE

Président : M. NOBÉCOURT, Professeur

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

MARCEL VIGNÉ

13, Rue de l'Ecole-de-Médecine, 13

PARIS

1927



LE DOYEN..... M. ROGER

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD
Pathologie chirurgicale	LECÈNE
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	GILBERT
	BEZANÇON
	ACHARD
	WIDAL
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ...	H. CLAUDE
Clinique des maladies du système nerveux	JEANSELME
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN
	TEISSIER
	DELBET
Clinique chirurgicale	HARTMANN
	LEJARS
Clinique ophtalmologique	GOSSET
Clinique urologique	TERRIEN
	LEGUEU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique	JEANNIN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	J.-L. FAURE
Clinique thérapeutique médicale	OMBRÉDANNE
Clinique oto-rhino-laryngologique	VAQUEZ
Clinique thérapeutique chirurgicale	SEBILEAU
Clinique propédeutique	DUVAL
Professeur sans chaire	SERGENT
	ROUVIÈRE

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
I. de JONG	Anatomie pathologique.
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LÉVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils	Physiologie.
TANCN	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.
RETTERER	Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.

AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LEREBoullet	Clinique médicale infantile.
LÉRY	Clinique médicale.
LœPER	Clinique médicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

MAUCLAIRE, agrégé.....	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'en tend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

*Bien faible témoignage de ma
reconnaissance.*

A MA GRAND'MERE

A LA MEMOIRE DES MIENS

A MES CAMARADES DE COMBAT

MORTS AU CHAMP D'HONNEUR

A M. LE DOCTEUR LESNÉ

Médecin de l'Hôpital Trousseau

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et qui a toujours été pour nous un
maître bienveillant. Qu'il trouve ici le
témoignage de notre reconnaissance et
de notre admiration.*

A MON PRESIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR NOBECOURT

Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital des Enfants malades
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a fait le grand honneur d'accep-
ter la présidence de cette thèse.*

*Respectueux hommages de reconnais-
sance.*

A MES MAÎTRES

M. LE PROFESSEUR GILBERT

In memoriam

M. LE DOCTEUR LAUBRY

Médecin de l'Hôpital Broussais

M. LE DOCTEUR LABEY

Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière

M. LE DOCTEUR CHABROL

Médecin à l'Hospice d'Ivry

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

A MES AMIS

M. LE DOCTEUR MARQUEZY

M. LE DOCTEUR CLEMENT

INTRODUCTION

La muqueuse nasale, porte d'entrée de bon nombre d'infections et voie nouvelle d'introduction thérapeutique, permet-elle le passage dans l'organisme de l'anatoxine diphtérique, et, peut-on de cette manière déterminer, dans le sérum du sujet, une augmentation du pouvoir antitoxique suffisante pour éteindre une réaction de Schick?

Tel est le problème que nous posait, en décembre 1926, dans son service de l'hôpital Trousseau, notre maître, le Docteur Lesné. Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

C'est sous sa direction et avec les conseils du Docteur Marquezy, qui fut pour nous d'une grande aide, que nous avons fait nos premières recherches.

Les premières tentatives, n'ayant pas déçu notre espoir, nous ont poussés à étendre cette expérience dans d'autres services hospitaliers. Et à ce sujet nous remercions vivement de l'accueil aimable que nous avons trouvé aux dispensaires de la Nouvelle Etoile, les Docteurs Clément, Lambling-Legrand, Viart; à l'hôpital Bretonneau, le Docteur Guillemot.

De même à l'hospice de Brévannes où nous avons eu la bonne fortune de trouver l'assistance si précieuse du Docteur Marie.

Mortalité due à la diphtérie.

Depuis la sérothérapie de Roux, le chiffre de la mortalité due à la diphtérie a considérablement diminué.

Si avant elle, vers 1890, elle atteignait à Paris le chiffre de 1.400 décès par an, elle existe encore néanmoins, malgré le sérum, à raison de 150 ces dernières années.

A New-York, le nombre annuel des cas de diphtérie, de 1912 à 1918, a oscillé autour de 12.000 pour plus d'un millier de décès.

Signalons que ces dernières années, la mortalité fut particulièrement élevée; c'est ainsi que le Docteur Lesné constate dans son service à l'hôpital Trousseau, du 1^{er} juillet 1924 au 31 janvier 1927, une mortalité globale de 94 décès pour 868 entrées au pavillon de diphtérie, soit 10,82 %. Même en retranchant les morts dues à une infection surajoutée, il constate 57 décès, soit 6,56 %. Le croup à lui seul s'y signale avec une moyenne de 45,71 % de mortalité totale.

IMMUNITÉ NATURELLE

En présence du grave danger que toute atteinte diphtérique offre encore de nos jours et malgré la grande efficacité du sérum curatif, on a cherché depuis longtemps à lutter contre toute morbidité en immunisant préventivement l'organisme.

Les recherches furent grandement favorisées par la découverte de deux procédés qui permirent de mesurer les résultats obtenus dans le degré d'immunisation contre la diphtérie.

Le premier est la méthode quantitative de Rohmer (1909) qui consiste à doser le pouvoir antitoxique du sérum des sujets par injection chez le cobaye d'un mélange d'une toxine diluée et de sérum du sujet.

La deuxième méthode, qualitative, est plus rapide et plus élégante, c'est actuellement la plus connue et elle est un test suffisant d'immunité diphtérique.

C'est la réaction de Schick qui est une intradermo-réaction à la toxine diphtérique.

On injecte dans le derme une dose diluée de toxine : si celle-ci détermine une réaction locale le Schick est positif et met en évidence le manque d'antitoxine dans le sérum, donc le sujet est réceptif à la diphtérie.

D'autre part, si une réaction négative démontre qu'une antitoxine humorale ou tissulaire a neutralisé sur place la toxine injectée elle indique que le sujet possède dans son sérum une teneur d'antitoxine au moins égale au $1/30^e$ d'unité antitoxique par centimètre cube, quantité suffisante pour mettre à l'abri de la diphtérie.

La réaction de Schick faite en série a permis de mettre en évidence différents facteurs intervenant dans la réceptivité à l'égard de la diphtérie.

L'âge :

De négative pendant les deux premiers mois, elle devient rapidement positive à partir de 6 mois pour marquer un maximum de 93 % à un an, restant élevée jusqu'à 6 ans, 60 %; elle diminue lentement d'abord, rapidement ensuite pour atteindre chez l'adulte une moyenne de 10 %.

La fréquence des contagés :

L'observation a montré que l'immunité naturelle s'acquiert rarement à la suite d'une contamination massive, et unique, même quand celle-ci a provoqué une atteinte diphtérique assez forte.

Les récidives, les rechutes ne sont pas rares en clinique.

Marx l'a démontré au laboratoire en recherchant dans le sang la présence d'antitoxine.

Expérimentalement Schick, en 1913, met en évidence ce retour à un manque d'immunité à l'aide de l'intra-dermo-réaction qui redevient positive dans 24 % des cas, 4 semaines après les injections de sérum antidiphtérique faites pour enrayer le mal.

Au contraire, elle s'acquiert d'une façon beaucoup plus certaine par les contaminations discrètes, mais répétées.

C'est toujours au début d'un stage hospitalier que le personnel soignant contracte le mal alors que la crainte fait prendre des précautions minutieuses et que par là même les contagions sont plus discrets que par la suite.

Le milieu :

« L'acquisition de l'état réfractaire est réglé moins par l'âge que par la durée de séjour à l'hôpital. » (*Soc. Biologie*, 1 et 8 mars 1914). (Travaux de Broca à Lannelongue en 1922.)

« Ainsi à la longue les sujets se vaccinent contre la diphtérie, mais en pratique il serait périlleux de compter sur cette autovaccination car elle est lente et infidèle. Des contaminations massives pouvant avant qu'elle ait eu le temps de se réaliser, susciter des diphtéries graves » (*Sté Méd. Hop.* p. 1123).

Facteurs divers :

D'autres facteurs interviennent-ils dans l'évolution vers la victoire ou la défaite du bacille diphtérique quand il se trouve en contact avec l'organisme humain ?

Certes, oui, ce sont la dose plus ou moins massive d'un bacille plus ou moins virulent.

La question de terrain n'est pas niable.

Besredka a mis en évidence le rôle de l'intégrité de la muqueuse nasale : « Une excoriation étant indispensable pour provoquer des fausses membranes chez le lapin inoculé au niveau de sa muqueuse nasale avec une culture de bacilles de Löffler. »

La vaccination par voie sous-cutanée a montré, elle aussi, l'avantage de la fréquence des vaccinations légères, mais répétées. Qu'il s'agisse « du mélange toxine anti-toxine employé par Zingher dans les écoles de New-York montrant que pour obtenir l'immunité trois injections sont plus efficaces que deux, même si celles-ci contiennent de plus fortes doses de toxine. » (*P. Méd.*, 15 juillet 1922).

Il en est de même avec l'anatoxine de Ramon et on a pu classer ainsi les trois injections successives sous les noms d'injection préparante, injection efficiente, injection complémentaire.

IMMUNITE PROVOQUEE

Comment peut-on, à volonté, reproduire cette immunisation naturelle qui ne survient spontanément que chez quelques privilégiés.

Deux méthodes s'offrent pour doter l'organisme d'anticorps nécessaire à sa défense :

L'une passive : doter l'organisme de ces anticorps tout préparés dans un autre organisme, c'est la sérothérapie employée déjà pour la guérison du mal en évolution. Mais la clinique a montré que la présence de ces anticorps d'origine étrangère, pour efficace qu'elle soit immédiatement, n'était que passagère. C'est ainsi que trois à quatre semaines après l'injection de sérum antidiphtérique la réaction de Schick redevient positive.

Elle n'en fut pas moins jusqu'à ces dernières années la seule prophylaxie pratiquée en temps d'épidémie et l'est encore de nos jours chaque fois qu'on veut obtenir une immunité rapide.

Le caractère éphémère de cette immunité passive devait conduire les recherches vers une immunité active plus stable par vaccination.

Différentes méthodes ont été tentées pour réaliser cette vaccination.

Dès 1902, Dzerzowsky tente des essais, depuis tombés dans un oubli injustifié avec de la toxine modifiée s'injectant en trois mois, à l'aide de 24 injections, 4.300 doses mortelles pour le cobaye, il voit de la sorte son antitoxiné monter à une unité par centimètre cube de sérum, aussi, n'hésite-t-il pas à s'injecter en une seule fois 1.700 doses mortelles pour le cobaye. Ses essais sont confirmés en 1911, par Blumeneau.

Signalons les travaux de Théobald Smith, en 1903; de Park, en 1905; de Sudmersen et Glenny, en 1911; Clintock, Petruschky, en 1912; enfin 1913, Behring obtient le premier un résultat appréciable qu'il communique au Congrès international de médecine de Wiesbaden; la préparation de son vaccin resta longtemps secrète.

Il semble que la toxine diphtérique est neutralisée à l'aide d'antitoxine; aussi, pendant longtemps, les recherches sont-elles dirigées de ce côté, et les assemblages toxine antitoxine se multiplient.

Soit avec une pointe de toxine : Park et Zingher, en Amérique; Bachmann et la Barrera, à Buenos-Aires; Rohmer, en France; soit avec des mélanges hyperneutralisés : Blum (1920, aux Etats-Unis); Bieber, en Allemagne; Jules Renault et P.-P. Lévy, en France. Tous donnent des résultats intéressants.

Enfin, en 1923, Ramon présente une toxine à qui il a fait perdre entièrement sa toxicité spécifique à l'aide de chaleur et de formol, mais qui a conservé entière la valeur antigénique de la toxine; la nomme anatoxine.

Les résultats sont parfaits 100 % au bout de trois injections; la toxicité spécifique est nulle; et Zingher n'hésite

pas à écrire « l'anatoxine est la préparation idéale pour obtenir l'immunisation contre la diphtérie ».

L'injection sous-cutanée d'anatoxine

a-t-elle des inconvénients?

Ce procédé est d'une efficacité absolue, la toxicité spécifique nulle. Nous voici bientôt près de la perfection, mais il reste pour obtenir celle-ci un ennui, c'est la réaction due aux protéines contenues dans l'anatoxine.

Sans doute l'injection sous-cutanée d'anatoxine n'est jamais suivie des symptômes d'intoxication diphtérique, mais certains sujets n'en accusent pas moins une réaction locale et générale due à une hypersensibilité aux protéines diphtériques et qui est souvent fort pénible.

Les auteurs signalent tous cet ennui que les plus optimistes estiment avec une proportion de 18 %. Ils décrivent les différents degrés dans quelques cas « comme un placard œdémateux rouge assez étendu, parfois indolore, plus fréquemment assez sensible à la pression avec réaction ganglionnaire non constante. Dans le cas de réaction forte, la peau rouge et chaude recouvre un placard inflammatoire, large comme la main, plus ou moins adhérent au tissu cellulaire sous-cutané, la douleur à la pression est très vive, les ganglions inguinaux du côté correspondant sont tuméfiés et douloureux, les phénomènes locaux s'accompagnent d'un état général caractérisé par de la céphalée des nausées et des frissons, une fièvre assez vive qui dépasse 39. Tous ces symptômes s'amendent

rapidement vers le troisième jour. Il n'y a d'ailleurs pas, parallélisme complet entre la réaction locale et la réaction thermique. »

Cette simple description suffirait à éloigner de la prophylaxie diphtérique bien des patients qui préfèrent ne pas courir les chances d'une réaction semblable et courir celle d'une diphtérie hypothétique.

Et de fait au cours d'une vaccination collective que nous avons eu à faire dans le quartier d'Italie à la suite d'une légère épidémie, nous vîmes brusquement les gens refuser de se faire vacciner ou même de continuer le traitement commencé par le seul fait que quelques-uns d'entre eux montrèrent une réaction qui ne fut cependant que moyenne.

Nombre de praticiens hésitent à employer la vaccination chez « les grands enfants et adultes qui risquent des réactions fébriles, vives, des indurations locales qui sont bénignes, mais qui peuvent être désagréables. »

Sans doute est-il possible de dépister au préalable ces sujets hypersensibles aux protéines diphtériques à l'aide de l'anatoxiréaction de Zoeller. Il n'en restera pas moins un certain nombre qui ayant un Schick positif ne pourront pas être vaccinés.

Zoeller admet que ces sujets sont dans un état mixte d'hypersensibilité protéinique et d'immunité relative; il les considère en état allergique.

L'immunisation se faisant progressivement et pouvant être suivie à l'aide des dermo réactions de la façon suivante :

Sujet neuf : Schick +, Anatoxiréaction 0.

Sujet allergique après 1^{er} contact . Schick +, Anatoxiréaction +.

Sujet allergique au 2^e stade : Schick 0, Anatoxiréaction +.

Sujet immunisé : Schick 0, Anatoxiréaction 0.

Chez les sujets à l'état d'allergie, l'infection diphtérique ne saurait être grave, en cas de diphtérie, ils font une diphtérie en « feu de paille ».

Mais c'est là, plus le fait d'une opinion que d'une certitude; encore cela serait-il exact, si légère que doive être une atteinte diphtérique, mieux vaut l'éviter si cela est possible. Enfin restent les sujets âgés, ceux qu'on ne peut préparer par toutes les réactions qu'ils ne comprennent pas, ceux qui refusent les injections sous-cutanées.

Différents procédés ou essais dans le mode de vaccination antidiphtérique.

Zoeller n'a pu vacciner en employant l'anatoxine « per os ».

Par contre la voie sous-cutanée est la voie courante d'immunisation antidiphtérique.

Nous savons que les tentatives d'applications locales sur le rhinopharinx ont donné d'assez bons résultats :

Chez l'homme, Delater obtient, par instillations et gargarismes de cultures en bouillon de bacilles diphtériques stérilisées, la guérison d'un porteur de germes.

Dès 1902, Dzerjgowski ayant recours à la toxine modifiée abandonne bientôt l'inoculation répétée sous la peau, de très petites doses de toxine diluée, pour placer dans

les fosses nasales des tampons imbibés de toxine non diluée.

Depuis décembre 1926, avec MM. Lesné, Marquézy et Lemaire nous avons essayé d'immuniser par voie nasale, concurremment à nos travaux, Zoeller et Ramon ont présenté le 19 mars 1927, à la Société de Biologie une note portant sur quelques cas d'immunisation par cette même voie, ils aboutissent aux mêmes résultats.

ABSORPTION PAR LA MUQUEUSE NASALE

IMMUNISATION PAR VOIE NASALE

Voie d'accès d'un grand nombre de germes pathogènes, la muqueuse nasale peut être également la voie d'introduction d'un grand nombre de médicaments, voie excellente encore que trop peu employée.

Déjà, dès la plus haute antiquité, les Chinois et les Hindous, conservant pendant de longues années dans des boîtes scellées à la cire, des croûtes de variole, prisaient ce virus finement pulvérisé et atténué par le temps pour se vacciner contre la variole (Klebs).

Strumpel, Flexner, Clark émettent l'hypothèse que la poliomyélite s'introduit dans l'organisme le long du nerf olfactif.

Flexner, par là suite, démontre que le méningocoque entre et quitte l'organisme par la partie supérieure de la muqueuse du nasopharynx, cheminant le long des lymphatiques et du nerf olfactif.

C'est actuellement la voie d'introduction admise pour un grand nombre d'infections.

Dès lors des recherches furent entreprises pour démontrer anatomiquement et physiologiquement la possibilité

et le mode de passage de certaines substances dans l'organisme.

Schwalbe, Key et Retzius s'attachant à la preuve anatomique démontrent qu'il existe des connexions lymphatiques entre les espaces sous-arachnoïdiens et les lymphatiques de la muqueuse nasale.

D'autres à l'aide de colloïdes et de cristalloïdes en ont fait la preuve physiologique et histologique.

Weeds utilise la voie à rebours en injectant dans les espaces sous arachnoïdiens une solution à 2 % de ferrocyanure de potassium et de citrate de fer ammoniacal à parties égales; il trouve que les granules de bleu de prusse fument dans le périnèvre des nerfs olfactifs et dans la muqueuse nasale.

Blumgart (H.-L.- (1924), utilise les carbonates alcalins finement pulvérisés qu'il instille dans les narines de chiens et de chats dont il lie l'œsophage et ouvre la trachée, il constate une absorption des produits rapide en même temps que toxique quand ceux-ci l'étaient; il conclut en disant que ces expériences aident à comprendre le chemin des virus.

Nous savons que les colloïdes comme le collargol sont assimilables par voie nasale.

Le traitement du diabète insipide a permis de constater l'absorption de l'extrait pituitaire déposé sur la muqueuse nasale.

Il en est de même des instillations d'adrénaline dans le traitement des crises d'asthme : Traitement de l'asthme infantile (Lesné).

Rappelons à ce sujet les travaux de Luchetti, en 1926,

sur les effets du badigeonnage de la muqueuse pituitaire dans ses études sur la syncope adrénalino-chloroformique; il assimile la voie sous-muqueuse nasale à la voie intraveineuse comme rapidité d'assimilation et démontre également la grande rapidité d'absorption de la muqueuse.

Serval (1914), injecte dans le nez de cobayes du sérum de cheval, puis il fait quelque temps après à ces animaux une injection intraveineuse du même sérum, et il constate que ceux-ci sont immunisés ou sensibilisés.

Sont comparables les accidents sériques signalés par Weissenbach et G. Dreyfus, à la suite d'instillations nasales de sérum.

Blechmann et Chevallier constatent les mêmes incidents sériques, bien qu'à l'état d'exception, à la suite d'instillations nasales de sérum antipneumococcique chez l'enfant.

Notons pour mémoire les résultats déjà cités de Dzergowsky.

De tous ces travaux on peut conclure qu'il semble que certaines substances telles que les cristalloïdes, les colloïdes, certains extraits de glandes à sécrétion interne, certains sérums peuvent pénétrer l'organisme au travers de la muqueuse nasale; probablement par le périnèvre du nerf olfactif, ils suivent les lymphatiques qui le déversent soit dans les espaces sous-arachnoïdiens, soit dans les ganglions lymphatiques et le rétropharynx.

Il était à présumer que le pouvoir antigène de l'anatoxine de Ramon, déposée sur la muqueuse nasale, était

capable de provoquer dans l'organisme la formation d'antitoxine en quantité suffisante pour éteindre une réaction de Schick positive.

C'est à ce travail que nous nous sommes attachés.

IMMUNISATION ANTIDYPHTERIQUE PAR INSTILLATIONS INTRANASALES

Sujets. — Nous avons opéré sur 130 sujets à réaction de Schick nettement positive :

8 adultes;

122 enfants de plus de 2 ans, car il paraît impossible d'immuniser le nourrisson.

Nous pratiquons sur eux des instillations nasales d'anatoxine de Ramon, et vérifions leur pouvoir antitoxique non pas en dosant l'antitoxine du sérum, mais en pratiquant tous les dix jours environ une réaction de Schick.

Vaccin. — Nous avons utilisé l'anatoxine sous deux formes : soit pure; soit, après évaporation au tiers à l'aide de la trompe à eau, additionnée d'une quantité égale de glycérine.

Les résultats ont été identiques avec l'un et l'autre mode de préparation.

Mode d'instillation. — à l'aide d'un compte gouttes on laisse tomber dans chaque narine, la tête étant bien penchée en arrière, 3 à 4 gouttes de vaccin.

On recommande au sujet de rester quelque temps sans se moucher.

Fréquence des instillations. — Après échec des instillations uniques à long intervalle suivant le rythme suivi

dans la vaccination par voie sous-cutanée, nous avons admis l'utilité d'une fréquence assez grande et avons employé deux méthodes qui nous ont donné des résultats sensiblement comparables :

Soit une instillation tous les trois jours environ, soit une série d'instillations quotidiennes pendant une semaine, reprise après un repos d'au moins une semaine, et ainsi de suite jusqu'à négativation de la réaction de Schick.

Nous nous sommes assurés en pratiquant des réactions de Schick chez des enfants témoins non vaccinés, que dans le même laps de temps il n'y avait pas apparition d'une immunité spontanée.

Résultats d'après un cas moyen. — 1^{er} Schick : de la largeur d'une pièce de 0 fr. 50, donne au toucher une sensation d'induration, desquame dans le courant de la semaine, laisse une tache pigmentaire qui subsistera au-delà de l'époque où nous obtiendrons l'immunisation.

Le sujet subit les instillations,

10 à 20 jours après : nouvelle intradermoréaction à la toxine diphtérique.

Celle-ci détermine le plus souvent une réaction positive, mais moins large, moins indurée, desquamant à peine; affaiblie à ce point que, si elle eût été le résultat d'une première réaction de Schick avant toute vaccination, elle n'aurait pas été considérée par nous comme assez nettement positive, et, nous aurait fait rejeter le sujet comme impropre à la démonstration que nous avons entreprise.

Les instillations sont continuées.

De 30 à 40 jours après le début, nous faisons un nouveau Schick : 48 heures après, au moment où la réaction devrait présenter son maximum d'évolution, alors que les traces du 1^{er} Schick sont toujours très visibles sous forme d'une large tache pigmentée, on devine à peine celles du 2^e, quant au 3^e il n'a absolument rien déterminé, il est entièrement négatif.

HÔPITAL TROUSSEAU :

31 sujets à Schick + sont instillés tous les trois ou quatre jours.

1 soigné pour coqueluche.

3 pour scarlatine.

3 pour maladies générales : albuminurie, adénopathie

T B.

24 malades du service de chirurgie dont 1 adulte.

Nombre de jours	Nombre de sujets			Réaction de Schick			0/0
	Perdus de vue	Non vérifiés	Vérifiés	Restant en voie + d'extinction	O		
15	»	15	16	5	11	0	»
20	»	15	16	2	6	8	8 sur 16 = 50 0/0
30	4	3	16	2	3	11	19 sur 27 = 70 0/0
40	1	1	6	»	2	4	23 sur 26 = 88 0/0
50	1	»	2	»	1	1	24 sur 25 = 96 0/0

Ainsi au bout de 15 jours la moitié des sujets sont vérifiés, sur ce nombre aucun n'est négativé entièrement, mais les 2/3 sont en voie de négativation.

Au 20^e jour, 16 sujets sont vérifiés par un Schick; 8, c'est-à-dire la moitié de ceux qui ont pu subir l'intra-dermoréaction, sont entièrement négativés.

Il nous faut attendre 50 jours pour obtenir un résultat remarquable avec 96 %.

Le seul sujet restant positif n'a pu être suivi au-delà.

Sur 31 sujets, 8 avaient présenté une protéinoréaction +, 5 d'entre eux furent soumis à une réaction de Schick le 20^e jour, et tous étaient devenus négatifs. Ce fait rentrerait dans l'hypothèse de Zoeller sur la valeur de l'anatoxiréaction, mais dans les autres services il nous fut impossible de tirer la moindre conclusion par suite de l'irrégularité des résultats.

NOUVELLE ÉTOILE DES PETITS ENFANTS DE FRANCE :

61 sujets, à Schick + sont instillés tous les trois ou cinq jours, mais 14 seulement peuvent être contrôlés.

Nombre de jours	Sujets non vérifiés	Sujets vérifiés	Réaction Schick			%
			en extinction	O		
25	9	5	»	2	3	3/5 60 0/0
30	3	8	»	2	6	9/11 81 0/0
40	»	»	»	1	5	13/14 93 0/0
50	»	»	»	»	1	14/14 100 0/0

La moyenne dès le 20^e jour est excellente, mais remarquons qu'elle porte sur seulement 5 sujets.

Tous les sujets étaient des individus sains.

Pendant la vaccination, une épidémie de diphtérie eut lieu dans le quartier, dont deux enfants moururent, aucun de nos sujets (environ le 30^e jour de leurs instillations nasales) n'a présenté d'angine diphtérique. Malgré que certains jouèrent avec ceux qui furent atteints.

HOSPICE BRÉVANNES (PAVILLON GHIS) :

12 sujets atteints de tuberculose pulmonaire présentant un Schick + sont instillés tous les trois jours à l'aide d'anatoxine glycéinée.

Nombre de jours	Sujets partis en cours de traitement	Sujets vérifiés	Réaction de Schick			%
			+	en voie d'extinction	0	
20	»	12	2	5	5	5/12 41 0/0
40	1	6	»	2	4	9/11 81 0/0
50	»	2	»	1	1	10/11 91 0/0

HOSPICE BRÉVANNES

(PAVILLONS : ROUSSEL, VILLEMAIN, FLOURENS) :

75 sujets, à Schick + hospitalisés pour convalescence, ou soignés pour tuberculose sont instillés tous les jours pendant une semaine, repos une semaine, reprise des instillations une semaine, etc...

Nombre de jours	Sujets non vérifiés	Sujets vérifiés	Réaction Schick			0.0
			+	en extinction	0	
28	2	71	12	23	36	36/71 50 0/0
40	»	27	4	11	22	58/73 80 0/0
50	»	»	2	2	11	69/73 94 0/0

14 ont à la première réaction présenté une protéino-réaction qui semble n'avoir influencé en rien leur temps de négativation.

Signalons, en outre, 3 sujets adultes isolés instillés tous les trois jours 2 ont pu être vérifiés quatre semaines après le premier et montrent des Schick = 0.

2 sujets adultes, à Schick + instillés une fois par semaine, ont négativé celui-ci en sept semaines.

2 enfants, à Schick + sont instillés tous les trois jours au bout de 3 instillations disparaissent pendant un mois, reviennent avec un Schick +, reprise des instillations; au bout de 3 nouvelles instillations, le Schick est négativé.

1 sujet adulte, instillé tous les deux jours est vérifié la troisième semaine, son Schick est négativé.

ENSEMBLE DES RÉSULTATS :

Ainsi avec une technique convenable, nous avons pu, en instillant la muqueuse nasale à l'aide d'anatoxine diphtérique obtenir la négativation des Schick, préalablement positifs, et en opérant sur un total de 130 sujets dans les proportions suivantes :

14 négativés sur 29 vérifiés, soit 49 %, au bout de trois semaines.

106 négatives sur 127 vérifiés, soit 83 %, au bout de quarante jours.

124 sont entièrement négatives sur 130, soit 95 %, au bout de cinquante jours.

Il ne reste en fin de compte que 6 sujets dont 4 ont un Schick devenu très faiblement positif.

Ces chiffres sont à rapprocher de ceux obtenus par la méthode de l'anatoxine en injections sous-cutanées.

37 % de quinze à quarante jours après une injection.

88 % au trente-neuvième jour après deux injections.

98 % en huit semaines après trois injections.

Lereboullet accuse 92 % en quarante-cinq jours avec trois injections.

Lesné avait obtenu 93 % dans le même laps de temps.

Les résultats de la vaccination antidiphthérique par voie nasale sont donc semblables à ceux que l'on obtient par la voie sous-cutanée, elle a sur elle l'inconvénient d'un contrôle moins facile, d'un dosage moins rigoureux, et elle nécessite une plus grande quantité d'anatoxine;

Mais, par contre, elle a le gros avantage de la simplicité, d'éviter l'injection; enfin et surtout de ne provoquer de la part du sujet aucune réaction locale ni générale.

Peut-être à ce sujet est-il permis d'émettre l'hypothèse que la muqueuse rhinopharyngée perméable à la partie antigénique de l'anatoxine serait imperméable aux albumines, causes des accidents désagréables signalés à la suite de l'injection sous-cutanée, et jouerait le rôle d'un filtre physiologique avec une perfection que n'ont pu atteindre les procédés physico-chimiques (sérums désalbuminés).

La méthode nasale permet-elle de remplacer la voie sous-cutanée?

Nos essais sont encore trop récents et trop peu nombreux pour rejeter la vaccination sous-cutanée qui a fait ses preuves; mais en multipliant les observations cette méthode permet d'entrevoir à cause de son innocuité absolue et, partant de son acceptation facile de la part de la collectivité, une possibilité de prophylaxie générale, permettant, par une lutte aussi efficace que l'est actuellement celle contre la variole, la disparition pratique du terrible mal qu'est encore de nos jours la diphtérie.

Par ailleurs à un point de vue général, l'absorption de l'anatoxine par la voie nasale peut expliquer l'immunité acquise des porteurs de germes et en dehors de toute manifestation morbide au moins apparente.

CONCLUSIONS

1° L'immunisation antidiphtérique est possible par la voie nasale.

En effet, déposée sur la muqueuse nasale, l'anatoxine diphtérique de Ramon est capable de négativer la réaction de Schick.

Nous avons utilisé, le plus souvent, de l'anatoxine pure non modifiée; dans quelques cas, nous nous sommes servis d'anatoxine évaporée et glycérinée. Nos résultats ont été les mêmes.

2° Il est très important de répéter les instillations avec des intervalles de repos, ce qui est comparable à la technique conseillée pour la vaccination par voie sous-cutanée.

3° Trois semaines après la première instillation nasale, près de 50 % des réactions de Schick sont devenues négatives.

Quarante jours après on en note 83 %, et 50 jours après on atteint le chiffre de 95 %.

Les résultats sont donc superposables à ceux que l'on obtient par la voie sous-cutanée.

4° Nos résultats sont encore trop peu nombreux et trop récents pour permettre, actuellement du moins, de pré-

coniser la vaccination par voie nasale, au lieu de la vaccination par voie sous-cutanée.

5° Le fait de négativer une réaction de Schick, après quelques instillations nasales d'anatoxine diphtérique, nous permet d'entrevoir le mécanisme de l'immunité tel qu'il se réalise sans doute chez les porteurs de germes, en l'absence de toute manifestation morbide.

Vu : *Le Doyen,*

Vu : *Le Président de Thèse.*

ROGER,

NOBÉCOURT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- BLUMGART (H.-L.). — Antidiuretic effect of Pituitary extract applied intra nasally in a case of diabetes insipidiens (*Arch. int. Méd.* 29, 508, avril 1922).
- BLUMGART. — Lead Studies VI (*J. Indust. Hyg.* 5, 153, sept. 1923).
- BLUMGART. — A Study of the machanism of absorption of substances from the naso-pharynx (*Arch. int. Med. Chicago*, 1924, 415 à 424).
- COMBY. — (*Arch. Méd. enfants*, 1920, p. 367).
- DARRÉ, LOISEAU, LAFAILLE. — De l'immunité antid. p. l'anatoxine (*Bull. Soc. Méd. H.*, 1924, p. 729).
- D'HOUR. — Th. Paris 1925 : Vaccination par l'anatoxine.
- FINAT. — Th. Paris 1925 : Vaccination par l'anatoxine dans les milieux hospitaliers.
- GORTER et ADEN BOKKEL HUININK. — (*Arch. Méd. enf.*, 1920, p. 338).
- LEREBOULLET. — Les nouvelles acquisitions en diphtérie, *Paris-Médecin*, 10 oct. 1925.
- LEREBOULLET et JOANNON. — (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, (18 juillet 1924).
- LESNÉ et MARQUEZY. — Diphtérie. Sérums. Vaccins (*Journal Médical*, oct. 1926, p. 4).
- LESNÉ, PAPILLON. — Valeur thérapeut. du sérum antid. purifié de Ramon (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 25 février 1927).
- LESNÉ. — Des avantages du sérum antid. privé d'une partie de ses albumines (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 16 mars 1926).
- LESNÉ. — A propos de la S. antidipht. par l'antitoxine purifiée de l'Institut Pasteur, *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 30 avril 1926.

LESNÉ, MARQUESY, LEMAIRE et MONMIGNANT. — De l'immunisation antidiphtérique par voie nasale chez l'enfant (*C. R. Sté Biologie*, t. XCVI, 1927, n° 15, p. 1205).

LEVIEZ. — Th. Paris 1926 : Vaccination par l'anatoxine dipht. de Ramon.

MARCHAND. — Th. Paris 1925 : Anatoxiréaction de Zoeller.

MIRAULT. — Th. Paris 1926 : Prophylaxie en milieux contaminés par le vaccin antidiphtérique.

MUFFANG. — Th. Paris 1926 : Vaccination. Etat actuel de la question.

PLANELLES (J.). — Resorption dampfförmiger Medikamente durch die Nasen Rachenschleim haut (*Arch. f. exp. path. in pharmakol.*, Leipzig, 1924, av. 272).

RAMON. — (*Presse Méd.*, 16 août 1924.)

RAMON et ZOELLER. — De l'immunisation antitoxine par voie nasale chez l'homme et du mécanisme de l'immunisation occulte (*C. R. Sté Biologie*, t. XCVI, 1927, n° 11, p. 757).

RAMON. — Les sérums antid. et antitét. purifiés (*Presse Méd.*, 13 mars 1926).

Jules RENAULT. — (*Presse Méd.*, 15 juillet 1922; *Annales Méd.*, 1924, p. 263).

ROHMER. — (*Arch. Méd. enf.* 1923.)

ROUBINOVITCH, LOISEAU. — (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 23 mai 1924).

ZOELLER. — Les anatoxines, oct. 1925.

ZOELLER. — (*Presse Méd.*, 27 sept. 1924.)

ZOELLER. — (*Presse Méd.*, 26 mai 1926.)

ZOELLER. — (*Gaz. Hôp.*, 19 et 26 juin 1926.)

ZOELLER. — (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 9 mai 1924.)

ZOELLER. — Toxine dipht. et vacc. locale (*C. R. Sté Biologie*, 3 mai 1924).

ZOELLER. — (*Bull. Acad. Méd.*, 2 déc. 1924.)

ZOELLER. — (*Sté Méd. Hôp.*, 15 mai 1925.)

ZUCHETI. — La syncope adrénalino chloroformique par injections sous muqueuses nasales.

Congrès Méd. franç. (*C. R. XV^e Congrès franç. Méd. Strasbourg*, 1921, p. 246).

WEISSENACH, G. DREYFUS. — Les accidents sériques.

